



Oncovet

Centro de Tratamento do Câncer em Animais

Nossos fiéis escudeiros

Publicado por: Ricardo Menacker em: novembro 22, 2010

Estudos com cães portadores de câncer podem contribuir – e muito – para a luta contra a doença em humanos e, ao mesmo tempo, melhorar a terapia do melhor amigo do homem.

Imagine um homem de 60 anos que se recupera em casa após uma cirurgia de câncer de próstata e recebe consolo de seu velho cão golden retriever. Ele provavelmente não imagina que seu bicho de estimação pode contribuir de maneira decisiva para a conquista de um desafio lançado há alguns anos pelo diretor do Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos. O desafio consiste em descobrir, até 2015, formas de “eliminar o sofrimento e a morte causados pelo câncer.

Atingir a ambiciosa meta do Câncer 2015 exigirá muita engenhosidade e mente aberta a novas idéias. Apesar da compreensão sem precedentes do que células cancerosas podem fazer, a tradução desse conhecimento em vidas salvas tem sido inaceitavelmente lenta. Embora já sejam conhecidas muitas drogas capazes de curar tipos diversos de câncer artificialmente induzidos em roedores, essas substâncias em geral apresentam progresso vagaroso quando aplicadas nos estudos clínicos com humanos. Os modelos em roedores, utilizados para mimetizar câncer em humanos, simplesmente não estão se mostrando à altura. Se quisermos derrotar o câncer, precisaremos trilhar novos caminhos. Consideremos estes fatos: mais de um terço dos americanos tem cachorro em casa, e estima-se que cerca de 4 milhões desses animais receberão o diagnóstico de câncer ainda este ano.

Os cães domésticos e os seres humanos são as duas únicas espécies que desenvolvem naturalmente câncer de próstata letal. O tipo de câncer de mama que afeta esses animais se dissemina preferencialmente nos ossos – exatamente como ocorre nas mulheres. E o câncer ósseo mais freqüente neles, o osteossarcoma, é o mesmo que atinge nossos adolescentes.

Cientistas que trabalham com oncologia comparada (campo emergente nesta área) acreditam que tais semelhanças dão um enfoque inédito ao combate da doença. Eles comparam cânceres de ocorrência natural em animais e humanos – explorando as incríveis semelhanças e as notáveis diferenças.

Neste exato momento, especialistas em oncologia comparativa estão recrutando cães de estimação para enfrentar os mesmos obstáculos enfrentados por nós no cumprimento da meta do Câncer 2015. Eles estão preocupados em descobrir melhores tratamentos, estabelecer doses de medicamentos mais eficazes, identificar fatores ambientais que desencadeiam a doença, entender por que alguns indivíduos são resistentes aos tumores cancerosos e encontrar formas de evitá-los. Enquanto o relógio do Câncer 2015 continua a correr, oncologistas se perguntam: “*O destino trágico de muitos cães com câncer não poderia pelo menos ajudar a curar pessoas e cães no futuro?*”



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

Por que Perambular?

Há décadas cientistas testam a toxicidade de novos agentes contra o câncer em beagles de laboratório antes de estudar os compostos em seres humanos. Oncologistas comparativos têm bons motivos para achar que os animais domésticos com câncer de ocorrência natural podem se tornar modelos igualmente bons para testar tratamentos promissores.

Um dos motivos tem a ver com a maneira como os testes clínicos são realizados nas pessoas. Como os benefícios potenciais de uma terapia experimental devem ser maiores que os riscos, os clínicos acabam avaliando as drogas em situação desfavorável ao sucesso; eles tentam lançar um ataque contra estágios avançados da doença que não responderam a tratamentos anteriores. No entanto, os oncologistas comparativos podem testar novas idéias terapêuticas contra manifestações da doença em estágio inicial – aplicando nos cães os fármacos exatamente como seriam utilizados em pessoas. Quando as drogas experimentais se mostram úteis nos animais de estimação, os pesquisadores se beneficiam por saber quais terapias têm mais chance de ajudar pacientes humanos. Os oncologistas comparativos acreditam que as descobertas em cães tenham maior poder de previsão que os testes em roedores e, com isso, esperam poder identificar rapidamente aqueles agentes que devem (ou não) ser testados em estudos clínicos de larga escala em humanos.

Os cães domésticos podem revelar muito sobre o câncer em humanos, em parte porque tendem a sofrer os mesmos tipos de tumor que nós. São inúmeros os exemplos. A forma mais frequentemente diagnosticada de linfoma que os afeta mimetiza os linfomas não-Hodgkin de células B (LB) de médio e alto grau. O osteossarcoma, câncer ósseo mais comum em cães de raça de porte grande e gigante, lembra muito aquele que atinge adolescentes humanos tanto por sua localização como por sua agressividade. Ao microscópio, as células cancerosas de um adolescente com osteossarcoma são indistinguíveis das de um câncer ósseo de um golden retriever. O câncer de bexiga, o melanoma oral e tumores testiculares são outros exemplos da doença tanto no cão quanto no homem. Outro tipo de similaridade entre eles e nós pode ser visto nas cadelas que são castradas antes da primeira cio onde são retirados os úteros e ovários. Elas são muito menos propensas (0,5%) ao câncer de mama do que em animais não-castrados precocemente (25%), assim como as mulheres que tiveram os ovários removidos, ou as que começaram a menstruar tardiamente, ou ainda as que entraram muito cedo na menopausa têm risco reduzido de desenvolver câncer de mama.

O câncer em cães também mimetiza o de seres humanos em outro atributo: a metástase, disseminação das células cancerosas a locais distantes de todo o corpo, em geral representa uma ameaça à vida. A solução do mistério de como as células tumorais se espalham para órgãos específicos é uma das prioridades da pesquisa. Quando certos tipos de câncer se espalham em órgãos distantes, eles tendem a ir preferencialmente a alguns tecidos, em vez de outros, por motivos ainda não elucidados por completo. Por ser a metástase responsável pela maioria das mortes por câncer, seria muito interessante saber melhor como controlá-la. Estudos em cães domésticos com câncer de próstata ou de mama poderiam se revelar particularmente úteis nessa empreitada, porque tais tumores com frequência se espalham no esqueleto, tanto no caso deles como no nosso. De fato, a pesquisa com esses animais já vem buscando desvendar as interações entre as células tumorais e os ossos, que fazem do esqueleto o local preferido para sua colonização.



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

Os cientistas também têm outros motivos, mais teóricos e profundos, para julgar que os cães são modelos razoáveis para a compreensão do câncer humano. Biólogos evolutivos notam que cães e pessoas são como carros da Fórmula 1. O sucesso reprodutivo equivale a chegar entre os oito primeiros colocados e pontuar. Somos projetados para ganhar as corridas. Durabilidade não faz parte do projeto. Assim, somos mal equipados para resistir aos danos genéticos que se acumulam em nosso corpo, ou mesmo para consertá-los. Ao final, esse dano pode desorganizar as células a ponto de resultar em câncer. Num passado distante, nossos ancestrais não viviam tempo bastante para ser atormentados pelo câncer relacionado à idade. Com o passar do tempo, porém, saneamento e medicina modernos tornaram comuns a longevidade e, com ela, o câncer em idade avançada. O mesmo vale para os nossos bichos de estimação. Os cães, a quem protegemos cuidadosamente contra a predação e a doença, vivem mais que seus ancestrais e, portanto, tornaram-se propensos ao câncer em idades mais avançadas. Portanto, quando se trata de alto risco para desenvolver a doença durante a vida, animais de estimação e pessoas estão no mesmo barco.

Além de desenvolver tumores que lembram os nossos, os cães são informantes valiosos por outros motivos. Comparados aos seres humanos, eles têm duração de vida comprimida e, portanto, os cientistas podem determinar rapidamente se uma nova terapia ou estratégia preventiva terá boa chance de melhorar os índices de sobrevivência humana. Por fim, embora hoje os veterinários estejam muito mais bem equipados para tratar das neoplasias malignas, os tratamentos convencionais para muitos tumores caninos continuam ineficazes. Já que a maioria dos diagnósticos de câncer nos animais domésticos termina em morte, é comum seus donos os inscreverem em estudos clínicos que talvez possam mantê-los vivos e, assim, fornecer evidências para humanos.

Avanços no Combate à Doença

Vários estudos relacionados ao tratamento de câncer com cães de estimação já foram realizados ou iniciados. Alguns dos primeiros trabalhos se concentraram em salvar os membros de adolescentes com câncer ósseo. Há 25 anos, o diagnóstico de osteossarcoma em um jovem implicava amputação do membro afetado, quimioterapia (fármacos aplicados na corrente sanguínea para atacar tumores em qualquer lugar do corpo) ineficaz ou inexistente e morte quase certa. Hoje, a amputação de um membro pode ser evitada com o desbaste do tecido ósseo enfermo e sua substituição por enxerto ósseo e implante metálico – processo parcialmente aperfeiçoado em cães por Stephen Withrow e colegas, na Universidade Estadual do Colorado. A equipe de Withrow foi pioneira nos avanços técnicos que reduziram a probabilidade de complicações, como a colocação de cimento ósseo no espaço medular do enxerto. Os pesquisadores também mostraram que a quimioterapia pré-operatória aplicada diretamente numa artéria poderia dar espaço a uma intervenção cirúrgica num tumor antes inoperável. O trabalho do grupo tem o crédito de aumentar significativamente o percentual de adolescentes que hoje podem ser curados do osteossarcoma.

Embora os efeitos locais de um tumor sejam muitas vezes controláveis com cirurgia ou radiação, a metástase é bem mais difícil de combater. Para tanto, é necessária a farmacoterapia. Novos compostos em desenvolvimento têm como objetivo perturbar importantes eventos celulares que regulam a sobrevivência e proliferação de depósitos tumorais metastáticos, bem como sua sensibilidade aos medicamentos que combatem o câncer.



Oncovet

Centro de Tratamento do Câncer em Animais

Um agente experimental, ATN-161, que inibe a formação de novos vasos sanguíneos que fomentam o crescimento e a metástase tumoral, está sendo atualmente avaliado em cães de raça de grande porte, que apresentam câncer ósseo disseminado nos pulmões. A capacidade do ATN-161 de ampliar os efeitos das quimioterapias convencionais é também tema de estudo. Se tiverem sucesso, tais pesquisas clínicas poderão facilitar o caminho para aquelas realizadas em humanos.

Os pesquisadores da área de oncologia também estão voltando a atenção para tipos mais familiares de produtos farmacêuticos, entre eles, os antiinflamatórios não-esteróides (Aines), a classe de compostos que inclui o piroxicam. Certos Aines exibem atividade antitumoral significativa contra vários tumores caninos. Em estudos de cães com câncer de bexiga, por exemplo, o Aine piroxicam revelou atividade antitumoral tão impressionante que o fármaco encontra-se agora em estudos clínicos humanos para verificar se seria capaz de descarrilar a progressão das lesões vesicais pré-cancerosas para câncer vesical potencialmente fatal.

O desenvolvimento de novas terapias não tem a ver somente com a descoberta de novos fármacos. Tem a ver com a otimização da aplicação do fármaco no paciente. Na veia ou pelo nariz? É esse o tipo de informação que os cientistas que testam novos agentes contra o câncer de pulmão precisam ter. Se a quantidade certa do fármaco não chegar ao tumor, então até mesmo os agentes com credenciais impressionantes para o extermínio de células tumorais numa placa de Petri não terão chance alguma de funcionar em pacientes humanos. Ademais, a aplicação de medicamentos diretamente no alvo – a chamada terapia regional – tem o benefício extra de evitar a toxicidade associada à terapia sistêmica.

Os pesquisadores também estudam em cães domésticos a aplicação intranasal de uma citocina, pequena molécula do sistema imunológico, denominada interleucina-2 (IL-2), para tratar câncer pulmonar de ocorrência natural. Resultados positivos desses experimentos levaram aos estudos clínicos de viabilidade da IL-2 inalatória em pacientes humanos com metástases pulmonares, e, posteriormente, de outra citocina, o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF). Os cães podem ajudar também na otimização dos protocolos de dosagem e aplicação de fármacos que passaram nos testes com humanos.

Outro desafio que esses animais estão ajudando a superar é a determinação do grau de disseminação do tumor, denominado estadiamento clínico. Um estadiamento preciso é crucial para a elaboração de condutas terapêuticas que propiciem máximo benefício possível ao paciente e, ao mesmo tempo, minimizem a exposição a tratamentos violentos (que dificilmente serão úteis em qualquer estágio da doença). As chances de um adolescente sobreviver ao osteossarcoma, por exemplo, aumentam com a identificação precisa (e subsequente remoção cirúrgica) de metástases pulmonares.

Em geral, os médicos determinam a presença e extensão de tais metástases com técnicas não invasivas de diagnóstico por imagem, como a tomografia computadorizada (TC). Para estimar a precisão de tal varredura, um de nós (Waters), juntamente com investigadores da Escola de Medicina da Universidade de Indiana, coletou imagens de TC dos pulmões de cães com câncer ósseo metastático e examinou o tecido à autópsia para confirmar se aquilo interpretado na varredura



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

como “tumor” o era de fato, e não mero engano. Os resultados mostraram que imagens com as técnicas mais modernas de TC – do mesmo tipo usado no estadiamento clínico de câncer ósseo em adolescentes – subestimaram significativamente o número de depósitos cancerosos pulmonares. Por revelar a limitada precisão das técnicas existentes e experimentais, os cães contribuíram, e vêm contribuindo, na otimização da próxima geração de tecnologias para detecção de câncer.

Com o Foco na Prevenção

Mas os pesquisadores oncológicos almejam mais que melhor detecção e tratamento; querem também prevenir a doença. Surpreendentemente, prevenção do câncer é um conceito relativamente novo na comunidade científica. O que os cardiologistas sabem há muito tempo – que é possível salvar milhões de vidas com a prevenção da doença cardíaca – só agora está ganhando impulso no campo da oncologia. O termo “quimioprevenção” foi cunhado há 30 anos para se referir à administração de compostos para prevenir o câncer, mas foi apenas em outubro de 2002 que os cientistas se reuniram nacionalmente para debater o conhecimento de ponta nessa questão.

Hoje, o ritmo se acelera à medida que os pesquisadores examinam o diversificado arsenal de agentes potenciais que protegem contra o câncer. Mas descobrir a dose certa dos agentes promissores continua a ser um desafio. De fato, deixar de fazê-lo se revelou desastroso para alguns dos primeiros testes de agentes preventivos com humanos. Por exemplo, em dois estudos clínicos de grande porte na prevenção do câncer de pulmão, as pessoas tratadas com altas doses do nutriente antioxidante beta-caroteno tiveram inesperado aumento na incidência desse tipo de câncer em comparação com os indivíduos do grupo de controle tratados com placebo.

E os cães, seriam eles capazes de acelerar o progresso no campo da prevenção do câncer? Recentemente, estudos caninos ajudaram a definir a dose de um antioxidante – o mineral selênio, presente no organismo em quantidades diminutas – que minimiza a lesão genética causadora do câncer de próstata no envelhecimento. Mensagem dos cães: no tocante à ingestão de suplementos dietéticos como o selênio para reduzir o risco de câncer, o consumo maior de algo bom não é necessariamente melhor. Cães idosos tratados com doses moderadas acabaram com menos danos no DNA de sua próstata que animais tratados com quantidades menores ou maiores. Oncologistas comparativos afirmam que pesquisas em cães, realizadas antes do início dos estudos clínicos de prevenção em larga escala nos humanos, podem agilizar a descoberta da dose mais eficaz dos preventivos de câncer e permitir que os oncologistas atirem uma granada certa no câncer inimigo.

Animais de estimação podem também auxiliar na prevenção da doença em humanos de outra maneira. Há anos, cães em laboratório de pesquisa têm fomentado nosso conhecimento sobre os efeitos agudos e de longo prazo das doses altas de compostos químicos cancerígenos. Mas o cão de estimação, ao levar sua vida normal, poderia servir de sentinela – cão de guarda, se preferir – para identificar em nossa casa e quintal substâncias que em baixas doses são carcinogênicas. Se algo for capaz de causar câncer, a doença se manifestará nos animais de estimação bem antes que em humanos, devido a sua vida mais curta.

Tomemos o amianto. A maioria dos casos humanos de mesotelioma (tumor nos tecidos que revestem o tórax e abdômen) se origina da exposição a essa fibra mineral. Os sintomas podem aparecer até 30 anos depois da exposição. Pesquisadores agora documentaram que o mesotelioma canino está também em grande parte relacionado ao contato com amianto; muito provavelmente pela proximidade freqüente com o dono durante seu lazer ou trabalho, o animal acaba também exposto ao risco de contaminação. Nos cães, porém, o tempo entre a exposição e o diagnóstico é comparativamente curto – menos de oito anos. Portanto, o aparecimento do câncer em um cão pode alertar as pessoas para que procurem quaisquer fontes restantes de amianto e dêem um jeito nelas. Além disso, o monitoramento rigoroso dos indivíduos expostos poderia levar a um diagnóstico mais precoce do mesotelioma e tornar esse câncer curável.

Nossos companheiros também podem auxiliar na descoberta de outros riscos ambientais. Alguns locais geográficos bem documentados exibem uma incidência extraordinariamente alta de determinados tipos de câncer. Por exemplo, mulheres que vivem no condado de Marin, Califórnia, têm o maior índice de câncer de mama do país. Via de regra, os cientistas identificam os fatores que contribuem para o câncer nesses locais específicos por meio da comparação comportamental e genética das pessoas afetadas e não afetadas pelas neoplasias malignas. Para levar adiante o esforço, oncologistas comparativos estão agora criando registros gerais de câncer de cães naquelas áreas. Se tanto os animais de estimação como as pessoas que vivem em dada comunidade apresentarem índices de câncer maiores que o normal, a descoberta fortalecerá as suspeitas de que a doença está sendo desencadeada por algo no ambiente.

Análises de tecidos dos cães poderiam até, potencialmente, acelerar a identificação do perigo. Muitas substâncias químicas tóxicas, como os pesticidas, concentram-se na gordura corporal. Portanto, faria sentido colher tecidos caninos durante procedimentos comuns de cirurgia eletiva, programada (por exemplo, extirpação de ovários) ou em uma autópsia. Mais tarde, se um número excepcionalmente alto de pessoas da área adquirir determinada forma de câncer, os pesquisadores poderão analisar os níveis de diferentes compostos químicos nas amostras para verificar a existência de alguns particularmente abundantes que mereceriam ser estudados como fator contribuinte.

As chaves para solucionar um mistério bem antigo podem estar próximas dos cães. Quase todo mundo tem um tio João que fumou dois maços por dia e nunca teve câncer de pulmão. Portanto, quais fatores determinam a resistência ao câncer? Um modo de buscar tal resposta é descobrir populações resistentes à doença e estudá-las meticulosamente – sua genética, sua dieta e seu estilo de vida.

Tal população já foi encontrada, são os humanos centenários. Ocorre que a maioria das pessoas que ultrapassam os 100 anos morre de outros transtornos que não o câncer. Contudo, é provavelmente impossível coletar informações confiáveis de uma mulher de 102 anos sobre seus hábitos dietéticos e atividade física quando era adolescente ou estava na casa dos 40. Assim sendo, um de nós (Waters) fez uma simples pergunta: o fenômeno de resistência ao câncer nos idosos mais velhos estaria ocorrendo também nos cães? A resposta é sim. Ora, por meio de entrevistas com donos de animais bem velhos, os oncologistas comparativos podem construir histórias precisas de



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

toda a vida dos cães “centenários”. Combine essa perspectiva com a capacidade de colher amostras biológicas (como sangue para análise genética e para testes de função dos órgãos) de cães bem velhos, bem como de várias gerações de seus descendentes e você terá um laboratório de campo incomparável para a sondagem dos determinantes genéticos e ambientais de resistência ao câncer.

Esse enigma também pode ser abordado de outra maneira, examinando as diferenças na suscetibilidade ao câncer entre cães e humanos. Nas pessoas, sabe-se que a obesidade e as dietas ricas em gordura aumentam o risco de câncer de cólon. Em contraste, o câncer colorretal é raro na população canina, apesar de muitos cães domésticos serem obesos e consumirem dieta rica em gordura. Os cientistas estão agora considerando o uso de cães como um “modelo negativo” do câncer de cólon. Com isso, esperam identificar fatores capazes de conferir resistência às neoplasias malignas naquelas pessoas cujo estilo de vida favorece tremendamente o desenvolvimento do câncer de cólon. O conhecimento dos fatores de resistência poderia sugerir novas intervenções para os indivíduos não resistentes.

Esforços Crescentes

Historicamente, a pesquisa em oncologia comparada tem sido conduzida em hospitais e laboratórios universitários, onde oncologistas veterinários recebem treinamento. Mas outras organizações começaram a reconhecer o potencial desse tipo de pesquisa para beneficiar pessoas.

A Fundação do Câncer Gerald P. Murphy começou a acelerar, em 2001, as pesquisas para descobrir métodos mais eficazes de prevenção e tratamento de cânceres de próstata e osso que atingem as pessoas e os animais de estimação. A Fundação do Câncer em Animais da cidade de Nova York, que financia estudos de oncologia comparada, criou recentemente um repositório de amostras biológicas de animais doentes e sadios como recurso para pesquisadores em busca de indicadores biológicos de risco de câncer. Em 2003, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos desenvolveu o Programa de Oncologia Comparada, que planeja pesquisas clínicas com câncer canino de ocorrência natural e também fornece aos pesquisadores reagentes de alta qualidade, específicos para cães, necessários aos estudos em profundidade da biologia molecular, química das proteínas e genética dos tumores em cães.

Além do mais, o seqüenciamento do genoma canino foi concluído. A constatação de que dado gene esteja envolvido em algum tipo de câncer desenvolvido pelos cães permitirá que os investigadores determinem se – e como – o mesmo gene opera nos cânceres humanos. Terriers escoceses com câncer de bexiga, rottweilers com tumores ósseos e golden retrievers com linfoma, cada raça é capaz de ajudar a elucidar as calamitosas combinações de genes e fatores comportamentais que levam às neoplasias.

Obviamente, existem limitações inerentes ao uso de animais para mimetizar o câncer humano – não importa se estamos falando de roedores, cães ou outras espécies. Não existe nenhum modelo animal ideal isolado. A melhor ciência é alcançada quando levantamos boas questões e depois usamos as ferramentas de pesquisa com mais chances de produzir respostas relevantes. Às vezes, seguir tal regra na pesquisa do câncer implica recorrer a cães para perseguir e capturar aquele conhecimento difícil de conquistar.



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

As intrigantes semelhanças entre o câncer em humanos e nos cães – em tempos passados, mera curiosidade – agora estão sendo sistematicamente aplicadas para transformar o câncer: de matador passa a ser uma amolação à qual é possível sobreviver. Oncologistas comparativos não estão induzindo câncer em animais, mas sim tratando com compaixão os cães de estimação que sofrem os mesmos tipos letais da doença que se desenvolvem naturalmente no homem. Estão colocando nossos companheiros caninos no caminho do matador de maneira que ele possa salvar os outros de sua espécie e também as pessoas.

Raças em risco

As raças de cães abaixo listadas são particularmente suscetíveis a tipos de câncer que também atingem seres humanos. Ao microscópio, esses tumores lembram aqueles que afetam humanos, e também agem similarmente.

Tais semelhanças indicam que as respostas caninas a drogas experimentais podem oferecer boa indicação de como os compostos funcionarão nas pessoas. Além disso, espera-se que a pesquisa dos genes que aumentam a suscetibilidade de determinadas raças a certas neoplasias ajude a apontar com precisão os genes de suscetibilidade nos seres humanos.

Rottweiler: Tumor ósseo
Collie: Câncer nasal
Chow Chow: Câncer de estômago
Golden retriever: Linfoma
Boxer: Tumor cerebral / Mastocitoma

A distribuição esquelética das metástases é outro aspecto semelhante do câncer em cães e seres humanos. Nos primeiros, as lesões exibem o mesmo padrão “acima do cotovelo e do joelho” encontrado nas pessoas.

Compreender por que esse padrão ocorre nos cães poderia ajudar a explicar as distribuições no homem e, talvez, sugerir novas idéias de intervenção.

Modelo animal ideal: um conceito inválido

Alguns especialistas argumentam que o progresso rumo à descoberta de curas do câncer tem sido frustrantemente lenta devido à inadequação dos modelos animais de câncer humano disponíveis. Mas talvez o problema não esteja nos próprios animais, e sim na maneira como eles são usados e naquilo que estamos forçando-os a nos dizer.



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

No sentido etimológico, modelo significa “imitação”. Por definição, portanto, um modelo animal de câncer não é o mesmo que uma pessoa que adquire câncer. Os modelos em roedores são muitas vezes produzidos com a criação de “cânceres instantâneos” – isto é, injetando neles células tumorais ou bombardeando-os com doses carcinogênicas maiores que qualquer pessoa algum dia encontrará. É duvidoso que neoplasias produzidas dessa maneira recapitulem um processo complexo que exige mais de 20 a 30 anos para se desenvolver nas pessoas. Tumores animais de ocorrência natural, como aqueles que afetam os cães de estimação, oferecem a oportunidade de estudar essa complexidade de maneira menos artificial.

Mas nenhum modelo animal isolado é capaz de responder a todas as perguntas importantes relacionadas à prevenção ou ao tratamento de um dado tipo de câncer humano. Seria mais proveitoso se os pesquisadores voltassem a atenção para questões específicas, cuidadosamente elaboradas, e deixassem que elas os conduzissem à seleção do sistema-modelo. Em alguns casos, estudos em cultura celular ou em roedores serão mais adequados. Em outros, os pesquisadores terão de recorrer aos seres humanos. Nesse sentido, um estudo clínico humano é uma forma de pesquisa em modelo animal já que um grupo específico de pessoas está sendo utilizado para representar toda a população humana.

Resistência ao câncer: lições dos muito idosos

O risco da maioria dos cânceres humanos e caninos aumenta dramaticamente com a idade. Esse padrão levou à crença de que a doença seria simplesmente o resultado de um acúmulo temporal de danos genéticos. Contudo, estudos recentes com indivíduos que passaram dos 100 anos de idade revelam um paradoxo intrigante: os idosos mais velhos são menos propensos a sucumbir ao câncer que aqueles que morrem na casa dos 70 ou 80 anos. Teriam então os cães de estimação mais velhos resistência semelhante à mortalidade por câncer?

Para responder a essa pergunta, meus colegas e eu consultamos donos de cães e veterinários para construir histórias médicas de toda a vida de uma grande coorte de cães rottweiler que vivem na América do Norte. Constatamos que a probabilidade de morte por câncer em um prazo de dois anos aumentou com a idade durante a fase adulta até os cães atingirem cerca de 10 anos, mas, a partir de então, declinou. Além disso, cães excepcionalmente idosos (aqueles com mais de 13 anos) tiveram probabilidade muito menor de morrer de câncer do que aqueles com longevidade normal, apesar de o risco de morte por outras causas ter continuado a aumentar.

Tais achados levantam a excitante possibilidade de que estudos comparativos entre cães idosos de idade avançada com aqueles de longevidade normal possam revelar os genes que regulam a resistência ao câncer. As variações gênicas (os assim chamados polimorfismos) responsáveis por tal resistência e longevidade excepcional nos cães poderiam então ser avaliadas para verificar se também estariam super-representadas nos seres humanos mais idosos. Se estiverem, os cientistas terão a chance de aprender como as interações moleculares reguladas por tais genes alteram a suscetibilidade ao câncer em nível tissular. No presente momento, a natureza precisa da resistência ao câncer em humanos centenários é mal definida. Para explorar essa questão, estudos detalhados



Centro de Tratamento do Câncer em Animais

de autópsias de cães muito idosos estão atualmente em andamento. Eles poderão determinar se a resistência ao câncer reflete uma supressão total dos eventos biológicos que originam o câncer – por exemplo, um aumento de reparo dos danos no DNA – ou se os tumores de fato surgem, mas são de uma variedade que não constitui uma ameaça à vida. Se compreenderem melhor a base genética e patológica da resistência ao câncer nos idosos mais velhos, os cientistas estarão mais bem posicionados para desenvolver intervenções práticas que reduzirão o risco de câncer em pessoas comuns.

Para conhecer mais:

Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. D. M. Cooley, D. L. Schlitter, L. T. Glickman, M. Hayek e D. J. Waters, em *Journal of Gerontology*, vol. 58, no 12, págs. B1078-B1084, 2003.

Phase I Dose-Escalating Study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. C. A. London e colegas, em *Clinical Cancer Research*, vol. 9, págs. 2755-2768, 2003.

Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in scottish terriers. L. T. Glickman, M. Raghavan, D. W. Knapp, P. L. Bonney e M. H. Dawson, em *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 224, no 8, págs. 1290-1297, 2004.

Spontaneous and genetically engineered animal models: use in preclinical cancer drug development. K. Hansen e C. Khanna, em *European Journal of Cancer*, vol. 40, págs. 858-880, 2004.

Comparative Oncology Program (Programa de Oncologia Comparada). Instituto Nacional do Câncer dos EUA (inclusive informações sobre estudos clínicos em cães): <http://ccr.cancer.gov/resources/cop/>

David J. Waters e Kathleen Wildasin é professor de oncologia comparada da Universidade Purdue, diretor associado do Centro Purdue de Envelhecimento e Curso da Vida e diretor executivo da Fundação do Câncer Gerald P. Murphy em West Lafayette, Indiana, Estados Unidos. Obteve o título de bacharel e de doutor em medicina veterinária na Universidade Cornell e Ph.D. em cirurgia veterinária na Universidade de Minnesota. KATHLEEN WILDASIN escreve sobre medicina e ciência.

Fonte: por David J. Waters e Kathleen Wildasin para Scientific American Brasil. Janeiro, 2007.